

表 5. 入手製品の観察結果

サイト No.	サンプルコード	製品名	使用期間	Lot/Batch No.	製造日	使用期限	製造販売元会社名	製造国	発送国
1	A-1~30	FReSHLOOK COLORS	2week	350702	記載無し	2016-02	CIBA VISION	USA	日本
2	B-1~30	Magic	1Month	S70833	記載無し	2013年11月	Innova Vision Inc	台湾	台湾
3	C-1~30	ring2	6~12Month	VEC12031502	12.03.15	17.03.14	エムアイコンタクト	KOREA	KOREA
5	E-1~8	Jerry Queen	6Month	IB120507	記載無し	05/2017	Loyal Lens International PTE.LTD.	KOREA	KOREA
	E-9~16			IB120511					
	E-17~24			IB120521					
	E-25~30			IB120522					
9	I-1~15	Disco Pink	12Month	N/A	09C392	2014年12月	Innova Vision Inc	台湾	台湾
	I-16~30			N/A	09C346	2015年5月			
10	J-1,4,7,8,12~19,25,27,28	skyIII BROWN	6~12Month	VEC10091301	10.09.13	13.09.12	エムアイコンタクト	KOREA	KOREA
	J-2,6,20,29,30			VEC11032101	11.03.21	14.03.20			
	J-3,5,9,11,26			VEC10062201	10.06.22	13.06.21			
	J-10			記載無し	記載無し	記載無し			
11	K-1~30	ワンデーアキュビューディファイン a	1Day	箱: 120326103752 レンズ: 3793460617	記載無し	2015年8月	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	アイルランド	Singapore
12	L-1~18,20~22,25,26,27,28,29,30	Messish Soft Cosmetic Contact Lens	12Month	DA33j011	2010.10.13	2015.10.12	デュバコンタクトレンズ	KOREA	KOREA
	L-19,23,24			DA29e311	2010.06.08	2015.06.07			
13	M-1~4	カラーコスメティックレンズ	12Month	1B120111	記載無し	09/2014	Icontact Int'L Korea Co.,Ltd.	KOREA	KOREA
	M-13~20								
	M-5,6								
	M-9,10,21,22,23								
	M-7,8,11,12,29,30								
	M-24,27,28								
M-25,26									
14	N-1~30	EMPEROR Color	12Month	clv012543	2012/0308	2017/0308	Four Vision	KOREA	KOREA
正規品	O-1~30	ワンデーアキュビューディファイン a	1Day	3794150418	記載無し	2015年10月	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	アイルランド	

表 6. 税関申告記載内容 (N=11)

税関申告記載内容	N (%)
contact lens	3
Gift	2
lens	2
lenses	1
Cosmetic lens	1
記載なし	1

表 7. 発送国、発送業者と発送数 (N=11)

発送国	発送業者数	製品数
韓国	5 (+不明 1)	6
台湾	2	2
シンガポール	1	1
記載なし	1	1

表 8. 品質試験結果

サンプル		許容範囲外となった数 /10 枚中				CT 平均 値 (mm)	許 容 範 囲 外 の レ ン ズ 数 / 10 枚 中	HEMA (ppm)	細胞 毒性	使用期 間
コード	名称	DIA	BC	P	CT					
A	FreSHLO OK Colors	10	未判 定	0	未判 定	0.084	10	<0.05	—	2Week
B	Magic	1	未判 定	0	未判 定	0.226	2	<0.05	+	1Month
C	Ring2	0	0	0	未判 定	0.106	5	ND	—	6~ 12Month
E	Jerry Queen	0	0	0	未判 定	0.146	1	ND	++	6Month
I	Disco Pink	未判 定	未判 定	2	未判 定	0.234	2	<0.05	+	12Month
J	SKYIII BROWN	0	0	0	未判 定	0.113	1	ND	—	6~ 12Month
K	1Day ACUVUE DEFINE	0	0	0	未判 定	0.108	5	ND	+	1Day
L	Messish	0	0	0	未判 定	0.148	7	ND	—	12Month
M	Beauty Eyes	10	0	3	未判 定	0.150	10	<0.05	+	12Month
N	EMPERO R	10	2	7	未判 定	0.120	10	ND	+	12Month
O	1Day ACUVUE DEFINE	0	0	1	未判 定	0.071	3	ND	+/ —	1Day

DIA : レンズ直径

BC : 曲率半径

P : 頂点屈折力(度数)

CT : レンズの厚み

ND : Not Detective (ピーク無し)

表 9. パッケージ等に問題のあった製品と物性試験結果

サンプルコード	問題点	製品価格(円)	物性試験結果
J-1, 4, 7, 8	ラベルの印字ミス BRWON との記載(正: BROWN)	4800	J-4のみ外観試験で不適合
J-2, 6	ラベルの色が他と異なる		いずれも適合
J-10	ラベルの文字の大きさが 他と異なる、Lot 等の記載なし		適合
M-1~10(M-5, 6, 7, 8 はパッケージと箱の形が一致していなかった)	印字ミス ポリ HEMA との 記載(正:ポリ HEMA)	3750	全て DIA で不適合 外観では M-10 が不適合、P で M-3, 4, 10 が不適合
N-8	SPH-1.50 の記載	2490	外観、DIA、P で不適合

表 10. 製造国別品質試験結果

製造国	製品数	コード	物性試験不適合枚数	細胞毒性試験不適合製品数
韓国	6	C, E, J, L, M, N	34/60(57%)	3/6(50%)
台湾	2	B, I	4/20(20%)	2/2(100%)
USA	1	A	10/10(100%)	0/1(0%)
アイルランド	2	K, O	8/20(40%)	1/2(50%)

表 11. レンズ使用期限別品質試験結果

使用期限	製品数	コード	物性試験不適合枚数	細胞毒性試験不適合製品数
1Day	2	K, O	8/20(40%)	1/2(50%)
2Week	1	A	10/10(100%)	0/1(0%)
1Month	1	B	2/10(20%)	1/1(100%)
6Month	1	E	1/10(10%)	1/1(100%)
6~12Month	2	C, J	6/20(30%)	1/2(50%)
12Month	4	I, L, M, N	29/40(72.5%)	3/4(75%)

図 1. 購入製品 1 枚当たりの価格

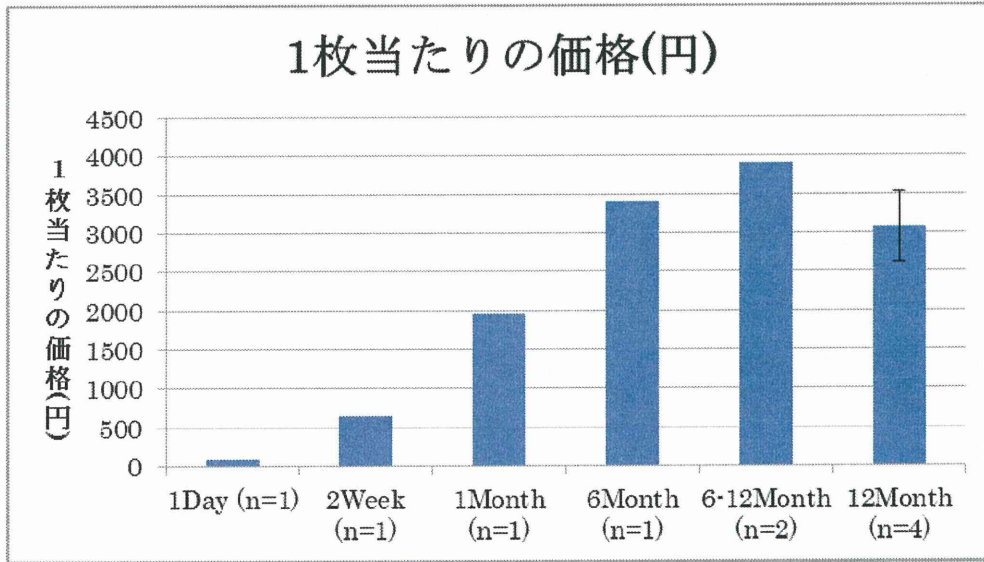


図 2. 購入製品 1 ヶ月分当たりの価格

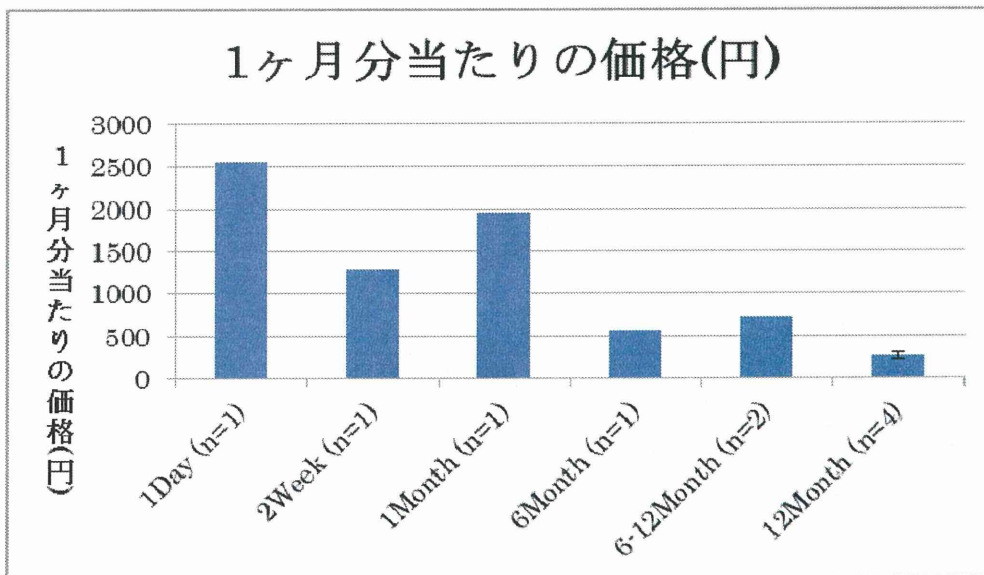


写真1. サンプルJ 印字に問題のあるサンプル



写真2. サンプルM 印字ミス&Lot 番号の上にシール

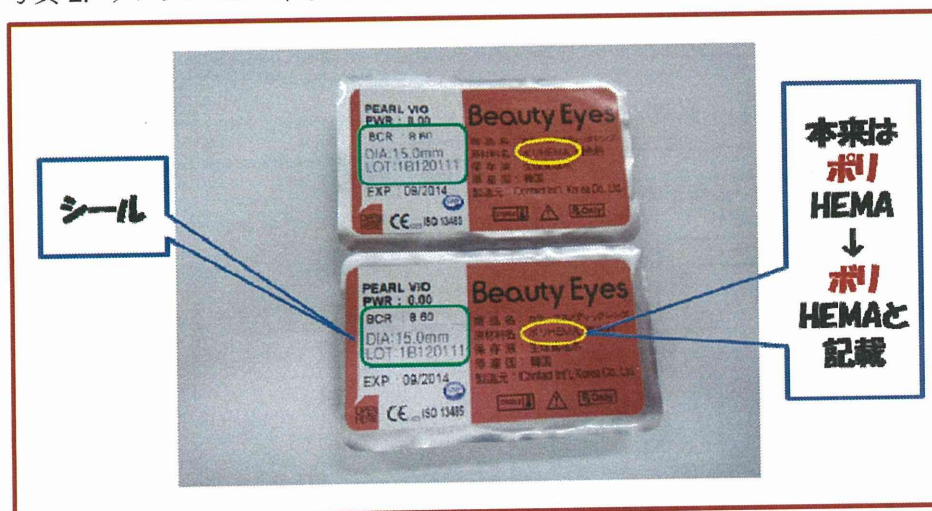


写真 3. サンプル N 発注した製品と度数記載が異なる

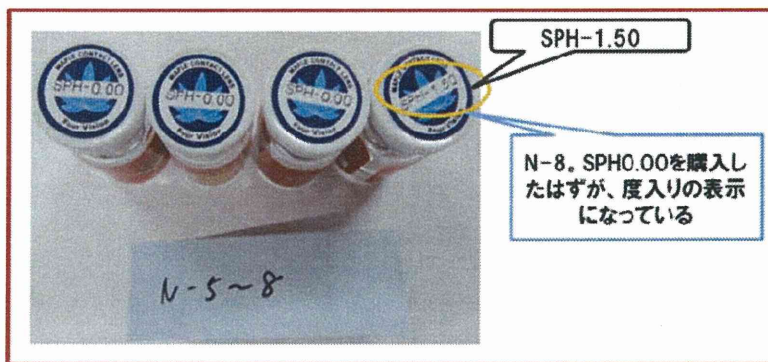


写真 4. サンプル M 外箱と製品の形が合っていない例

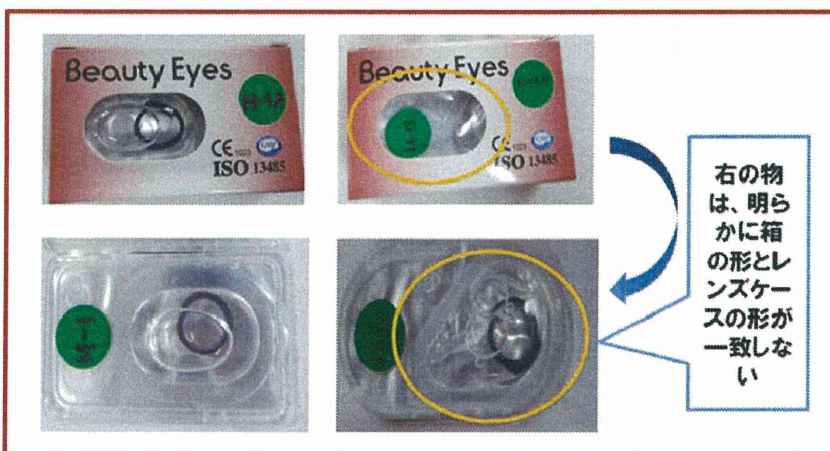


写真 5. サンプル K 外箱と製品の Lot が異なる例

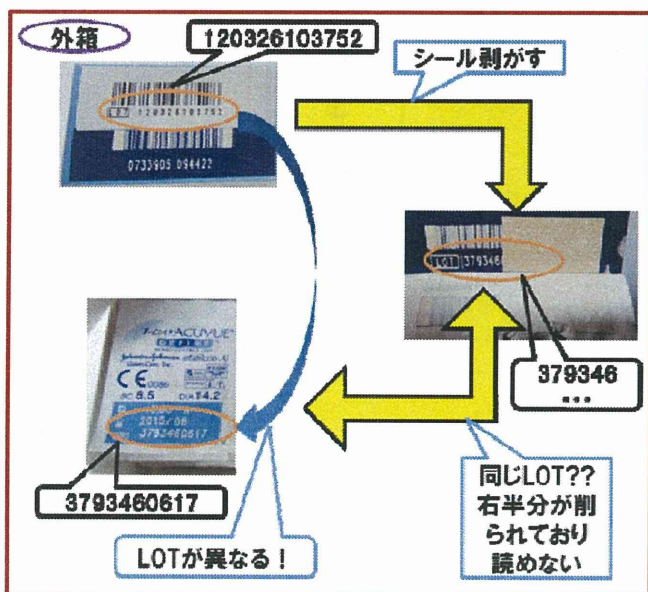


写真6. サンプルC 説明書

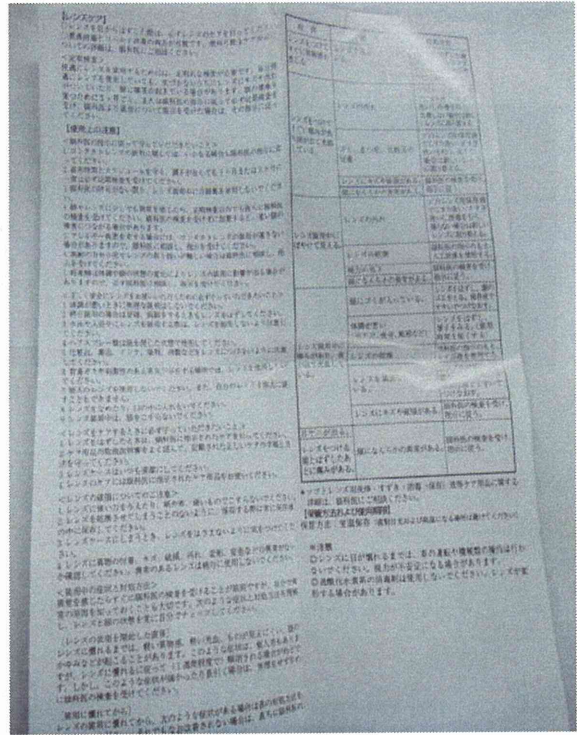
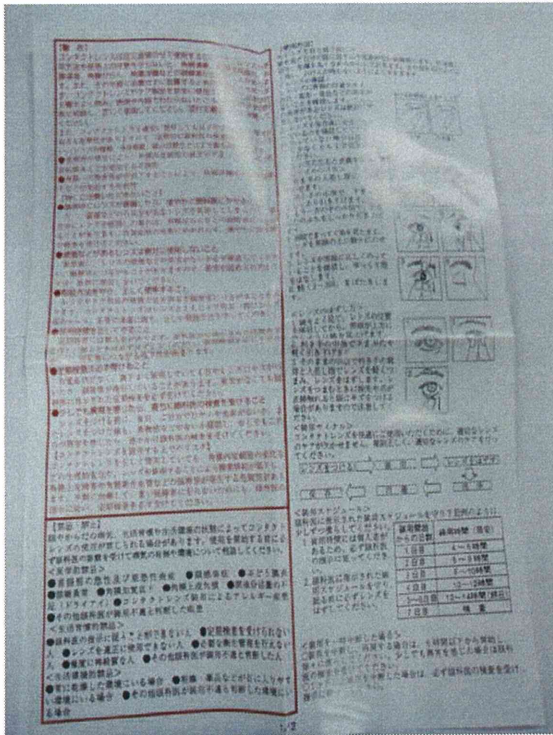


写真7. サンプルE及びM 説明書

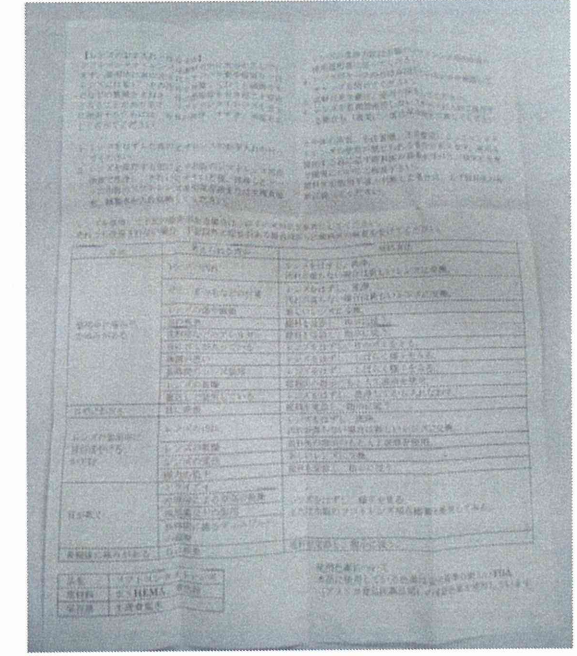
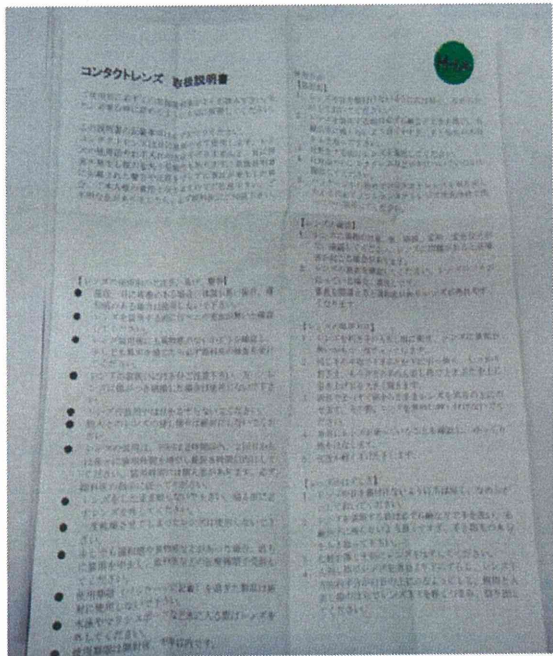
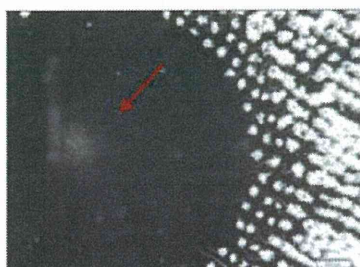




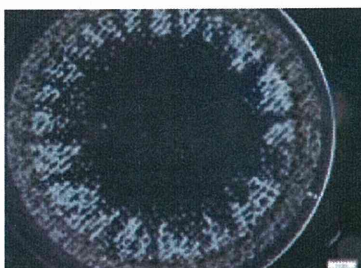
写真 8. レンズ表面の白い粉上の異物の代表例

A-7



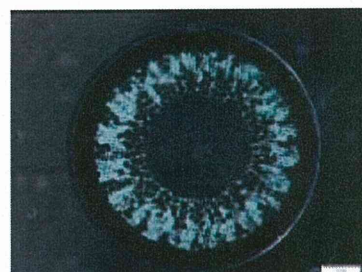
OZ くもり(粉の集合体)

C-2



表面全体に白い沈殿物

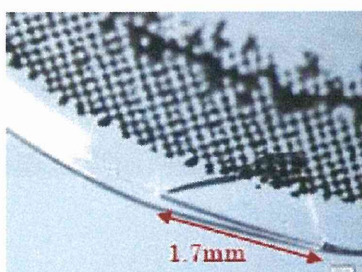
E-10



中心部に汚れ

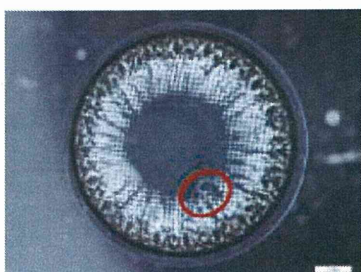
写真 9. 異物の代表例

C-9



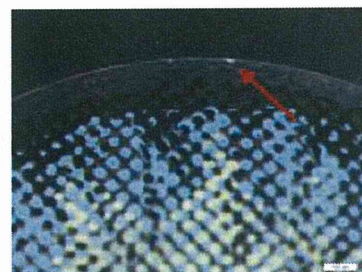
破片が付着

L-9



糸くず上の異物

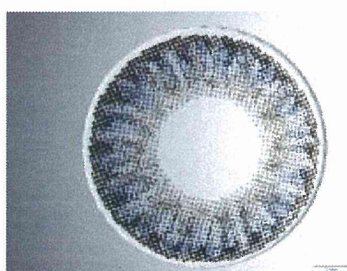
N-10



粉がエッジに付着

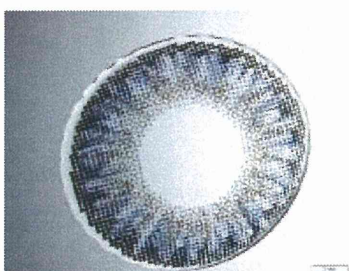
写真 10. 変形の代表例

N-2



周辺形状異常  
(ひだ状のうねり)

N-5(全体)



周辺形状異常  
(ひだ状のうねり)楕円

N-5(拡大)

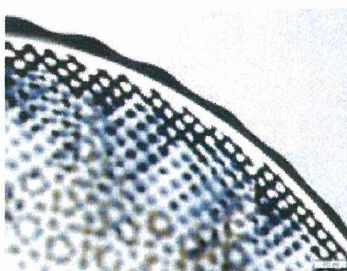


写真 11. 不純物、気泡の代表例

B-10



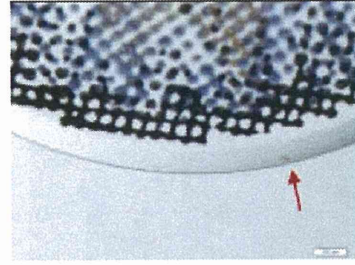
不純物  
(プリントと反対面に茶色)

C-7



不純物  
(プリントと反対面に白色)

N-9



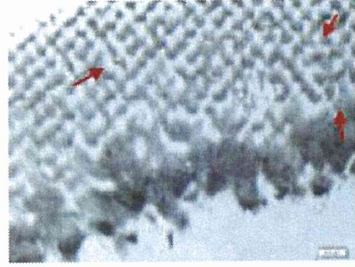
エッジに気泡

O-10



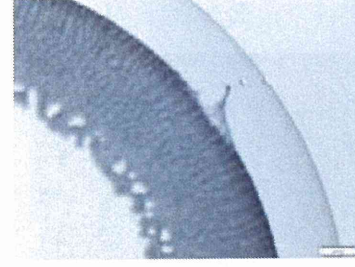
瞳孔部内部異物

C-1



印刷部分に気泡が多数

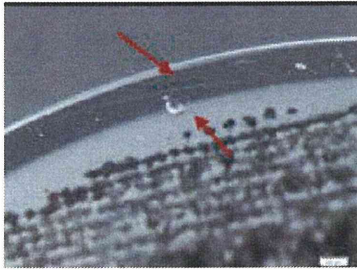
K-4



気泡。印刷異常

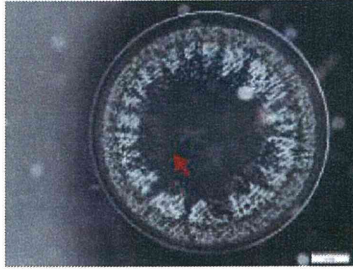
写真 12. キズ、切削痕などの代表例

C-1



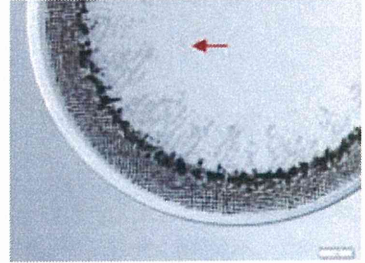
周辺部キズと異物

C-2



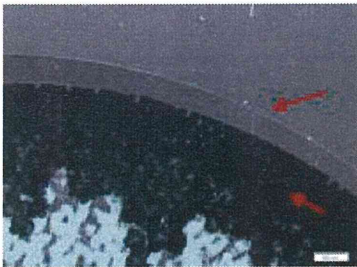
OZに長いキズ

C-8



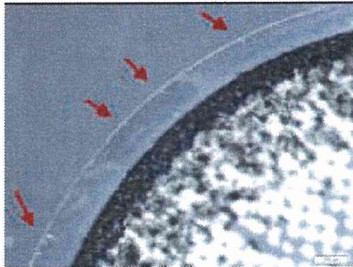
スジ上のキズ

E-5



周辺部から中央に向けて  
キズ多数

L-5



周辺部に細かいキズ

L-6



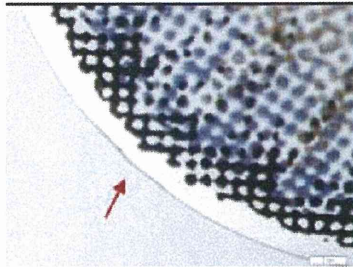
エッジがギザギザ

M-10



周辺部にキズ

N-4



エッジのバリ

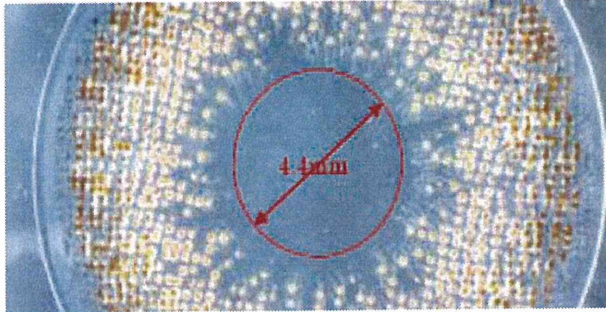
K-1



エッジがギザギザ

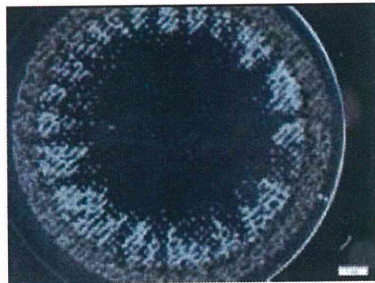
写真 13. プリント関連

J-5



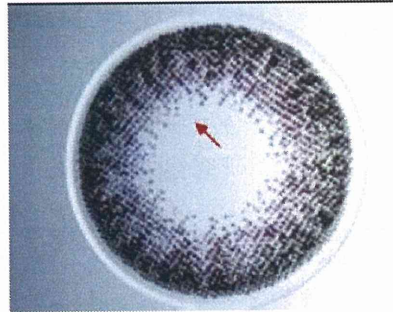
Optical Zone (OZ)、周辺部共にインクが  
ヒゲの様に伸びている

C-3



何本ものインクが OZ に長く伸びている

J-2



ピンクが 1 点 OZ に飛び出している

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）  
分担研究報告書

**Impurity Profile によるシルデナフィル製剤の偽造鑑別に関する研究**

分担研究者 谷本 剛 （同志社女子大学 薬学部）

研究協力者 松永 歩美 （同志社女子大学 薬学部）

**研究要旨** ED治療薬は、バイアグラ（主成分：シルデナフィルクエン酸塩）、シアリス（主成分：タダラフィル）、レビトラ（主成分：バルデナフィル塩酸塩）の3製品が先発医薬品として市販されている。しかし、これらED治療薬には多くの偽造品が流通している実態が種々の報告で指摘されている。ED治療薬などの偽造医薬品を迅速かつ確実に鑑別して市場での流通から排除することは保健衛生上重要な課題である。本研究では、「不純物プロファイルによる偽造鑑別法」の有用性についてシルデナフィル製剤を例にして検証した。今回検討したシルデナフィルクエン酸塩含有製剤は42製品であり、そのうち「バイアグラ」を商品名とした製品が20製品、ジェネリック医薬品に該当する他の商品名の製品が22製品である。シルデナフィルクエン酸塩含有製剤42製品とファイザー社から供与された純正「バイアグラ」のIPを作成したところ、IPは9種に大別された。20種の「バイアグラ」製剤のうち、4製品のIPが純正バイアグラのIPと一致した、他の16製品のバイアグラのIPは全く異なるIPを示した。ファイザー社にバイアグラ製品の真贋の鑑定を依頼したところ、純正バイアグラと同じIPを示した4製品は真正品であったが、他の16製品は「バイアグラ」の名を騙った偽造品であった。また、定量試験を実施したところ、真正品の4製品の含有量は良好であったが、偽造品を鑑定された他の16製品の多くは主薬を50%程度しか含有していなかった。ジェネリック製品には純正バイアグラと同じIPを示すものはなかった。しかし、含量に関しては2製品を除いて概ね良好な結果が得られた。本研究より、同一商品名であり、主薬成分が純正品と同じであっても、その主薬の出所が異なれば、そのIPを純正品のそれと比較解析するによって、偽造医薬品であることを鑑定できることが明らかになった。

**A. 研究目的**

ED治療薬（勃起不全治療薬）は、バイアグラ（主成分：シルデナフィルクエン酸塩）、シアリス（主成分：タダラフィル）、レビトラ（主成分：バルデナフィル塩酸塩）の3製品が先発医薬品として市販されている。これらのED治療薬は日本国内では処方箋薬として医師の診断のもとで処方されて患者に投与される。しかし、これらED治療薬はインターネットの普及に伴いwebサイト上の個人

輸入代行業者を介して容易に入手することができる。また、国外においてはこれらED治療薬の後発品が数多く流通している実態があり、さらに、これらの製品の中に偽造医薬品が多数存在することが種々の報告で指摘されており、偽造医薬品の流通は保健衛生の観点からも大きな社会問題になっている。本研究では、ED治療薬の偽造品を迅速かつ確実に鑑別することは健康被害を防止するために必要なことであるため、シルデナフィルクエン

酸塩を主成分とするバイアグラを例にして、製剤の不純物プロファイルによる偽造薬鑑別法の確立を試みた。

## B. 研究方法

### 1. シルデナフィルクエン酸塩含有製剤の不純物プロファイルによる偽造医薬品の鑑別

シルデナフィルクエン酸塩を主成分とするED治療薬について、個人輸入した製品を対象にして不純物プロファイルによる偽造品の鑑別法を確立する目的で、HPLCによる不純物分離分析を下記の条件で試みた。

#### 1. 1 シルデナフィルクエン酸塩含有製剤の入手

Webサイト上の個人輸入代行業者を介してシルデナフィルクエン酸塩を主成分とするED治療薬を購入し、42製品を本研究に使用した。この42製品のうち20製品は「バイアグラ」を商品名としたものであった。他の22製品は所謂ジェネリック製品であった。

#### 1. 2 試料溶液の調製

検体1錠の重さを精密に量り、粉碎した後、シルデナフィルクエン酸塩20mgに対応する量を精密に量り、メタノール約15mを加え、約10分間超音波処理し、更にメタノールを加えて正確に20mlとする。この液を孔径0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。

#### 1. 3 HPLC条件

##### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（検出波長：290nm）

カラム：内径4.6 mm，長さ150 mmのODSカラム（Mightysil RP-18 GP，粒径：5  $\mu$ m）

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

移動相：20 mol/L ギ酸アンモニウム溶液（pH 3.0）/アセトニトリル混液（4：1）

流速：1.0 mL/min

注入量：50  $\mu$ L

### 2. シルデナフィルクエン酸塩含有製剤の定量

#### 2. 1 試料溶液の調製

検体1錠の重さを精密に量り、粉碎した後、シルデナフィルクエン酸塩5mgに対応する量を精密に量り、メタノール約15mを加えて溶かし、更にメタノールを加えて正確に20mlとする。この液を孔径0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。

#### 2. 2 標準溶液の調製

シルデナフィルクエン酸塩標準物質約5mgを精密に量り、メタノール約15mを加えて溶かし、更にメタノールを加えて正確に20mlとする。この液を孔径0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過し、標準溶液とする。

#### 2. 3 HPLC条件

1.3の項に示した試験条件を準用する。

## C. 研究結果

### 1. シルデナフィルクエン酸塩含有製剤の不純物プロファイル

シルデナフィルクエン酸塩含有製剤中に含まれる類縁物質のクロマトグラフィー的プロファイル（以下、不純物プロファイルという）を純正製剤（ファイザー社製のバイアグラ Viagra）および個人輸入した製品について作成した。純正製剤で作成した不純物プロファイルは図1の右下に「標準プロファイル」として示した。シルデナフィルクエン酸塩含有製剤では保持時間約13分付近に流出し、純正製剤では保持時間約15分付近に1つの類縁物質のピークを認めるのみであった。シルデナフィルクエン酸塩含有製剤から得た42種の不純物プロファイルは9種のパターン（プロファイル-1～-9：IP-1～IP-9）に大別された（図1）。

### 2. 「バイアグラ」の不純物プロファイルに

### よる真正性鑑別

「バイアグラ」を商品名とする 20 製品の不純物プロファイル进行分类して表 1 に示した。「バイアグラ」製品はプロファイル-1, -2, -3, -4, -5 および-6 のいずれかのパターンを示した。純正製剤の不純物プロファイルと同一のプロファイルを示したものが 4 製品（検体 No. 10, 11, 12, 13）あった。この 4 製品は定量試験においても良好な結果を示した。他の 16 製品では、プロファイル-2 を示したものの 6 製品、ファイル-3 を示したものの 1 製品、プロファイル-4 を示したものの 3 製品、プロファイル-5 を示したものの 2 製品、プロファイル-6 を示したものの 4 製品であった。この 16 製品の定量結果は、11 製品が約 50%で、3 製品が約 85%で、2 品目が 114%であった。プロファイル-7~9 を示したものはなかった。これら 20 種のバイアグラ製品の真正性をファイザー社で鑑定したところ、純正製剤の不純物プロファイルと同一のプロファイルを示した検体 No. 10, 11, 12 および 13 の 4 製品は真正品であり、他の 16 製品は偽造品であると鑑定された。

ジェネリック製品の不純物プロファイルの分類は表 2 に示した。プロファイル-3 を示すもの 1 製品、プロファイル-4 を示すもの 24 製品、プロファイル-7 を示すもの 5 製品、プロファイル-8 を示すもの 1 製品、プロファイル-9 を示すもの 1 製品であった。ジェネリック製品の定量結果は、2 製品を除いて、良好な値を示した。ジェネリック製品には、検体 No.42 のように多量の類縁物質を含む製品も見られた。検体 No.42 は、低純度のシルデナフィルクエン酸塩原薬を使用した製品であると推察される。

### D. 考 察

本研究では主薬成分（シルデナフィルクエン酸塩）以外の不純物としての類縁物質のクロマトグラフィー的プロファイル（以下、不純物プロファイルという）を純正製剤のそれと比較して偽造品を鑑別する方法について検

討した。その結果、商品名に「バイアグラ」を表記した製品群の不純物プロファイルは 4 製品を除いて純正品のそれとは明らかに異なるプロファイルを示し、純正品（ファイザー社製のバイアグラ）には認められない幾つかの不純物ピークが検出された。このことは、主薬成分のシルデナフィルクエン酸塩が純正品に使用されている主薬成分とは異なる方法で合成されていることを意味し、これら製品は偽造されたものであることを強く示唆するものである。一方、ジェネリック製品の中には劣悪な品質の原薬を配合した製品が混在していることが示され、劣悪な品質の主薬成分を配合した製品が無許可・無承認の製品として流通している可能性が否定できない状況にある。また、検体 No.36 と No.42 のように同じ商品名の製品においても不純物プロファイルがまったく異なるものがあった。このことは、ジェネリック製品の偽造品が流通している可能性もあることを示唆している。

不純物プロファイルは医薬品原薬の合成方法や精製法が異なれば混在する不純物の種類や量が異なり、プロファイル自体が異なったものになる。各製品の不純物プロファイルを純正品のそれと比較解析することによって各製品に使用された主薬原料が純正品の主薬原料と同一か否かを識別することが可能となり、各製剤が真正品か偽造品もしくは無許可・無承認の医薬品であるか否かを鑑定することができる。

### E. 結 論

1. 真正品と同じ主薬成分を配合した偽造品は、不純物プロファイルを解析することによってその真正性を鑑別することが可能になる。
2. 不純物プロファイルによる真正性の鑑定は、当該製品が偽造品か否かを科学的に鑑別できる有力な方法論となる。

### F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Mohiuddin Hussain Khan, Tsuyoshi Tanimoto,<sup>2</sup> Yoko Nakanishi,<sup>1,3</sup> Naoko Yoshida,<sup>1</sup> Hirohito Tsuboi,<sup>1</sup> Kazuko Kimura : Public health concerns for anti-obesity medicines imported for personal use through the internet: a

cross-sectional study , *BMJ Open* ,  
2:e000854, 2012

### 2. 学会発表

特になし.

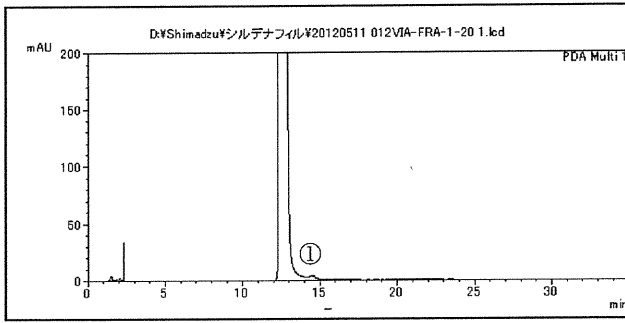
## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし.

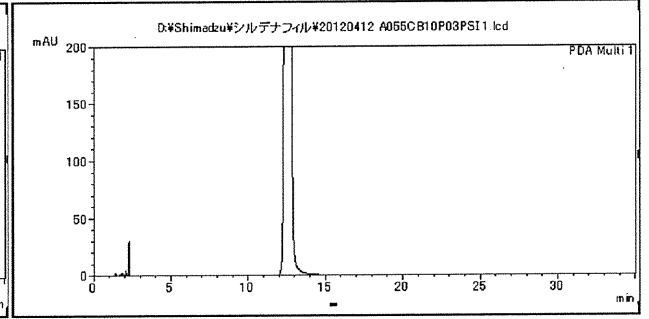


図1 個人輸入したシルデナフィルクエン酸塩製剤の不純物プロファイル

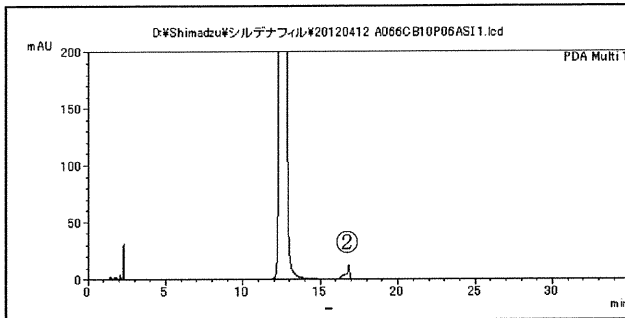
★ プロファイル-1



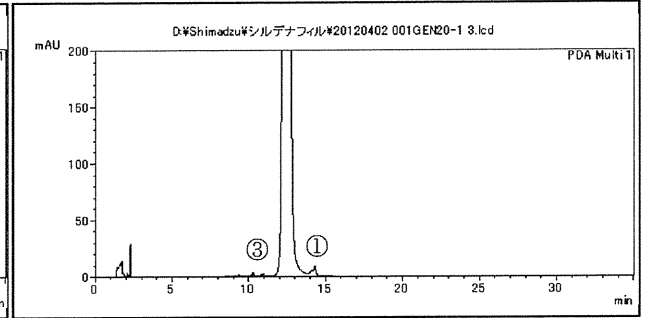
★ プロファイル-2



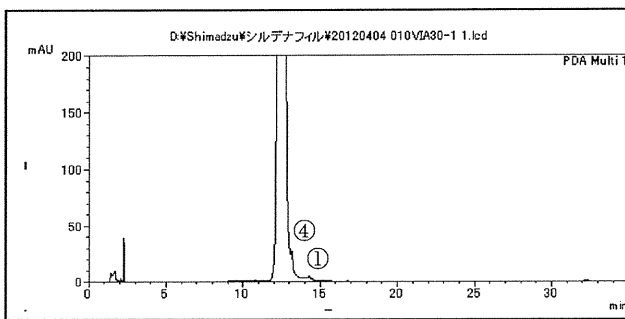
★ プロファイル-3



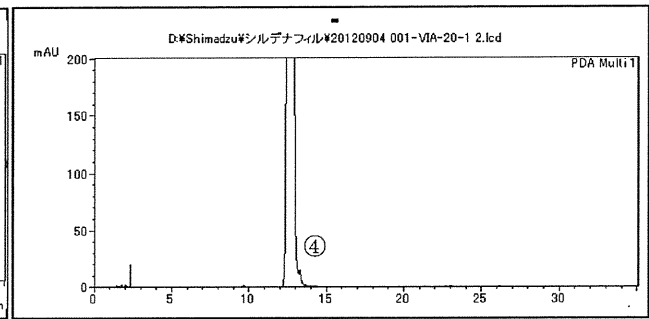
★ プロファイル-4



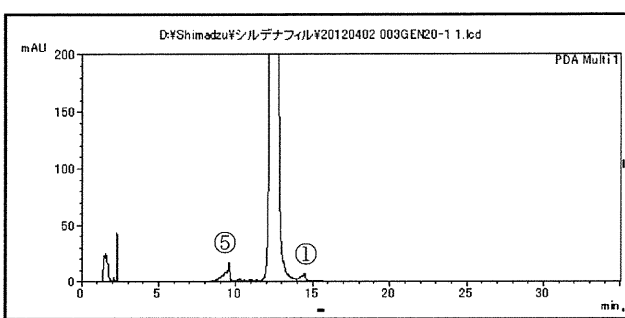
★ プロファイル-5



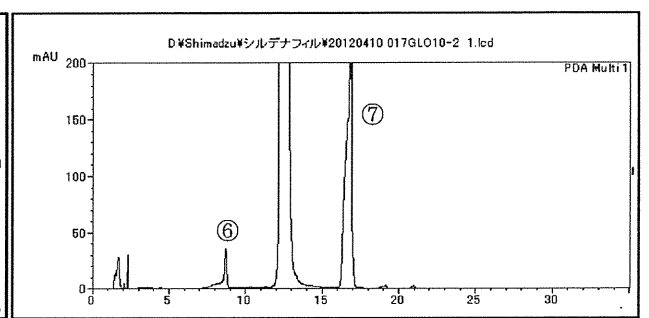
★ プロファイル-6



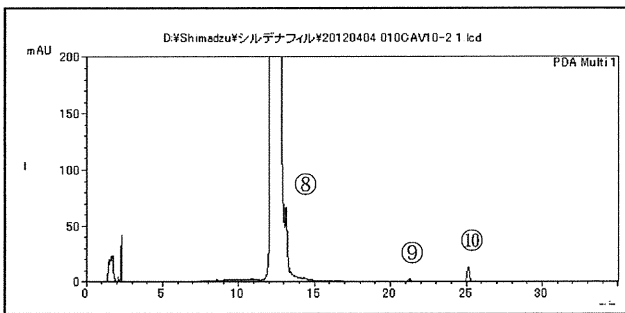
★ プロファイル-7



★ プロファイル-8



★ プロファイル-9



★ 標準プロファイル

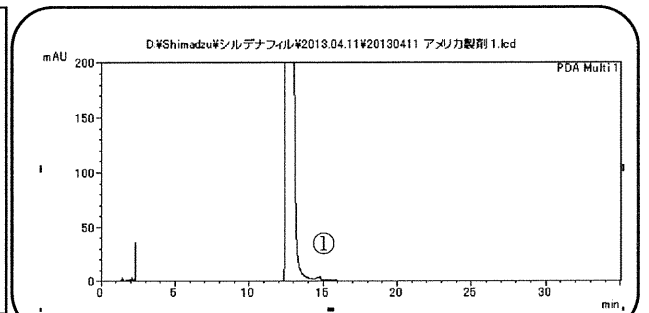


表1 個人輸入した VIAGRA の不純物プロファイル

検体 No.	サンプルコード	製品名	含量 %	不純物プロファイル No.									真正 鑑別	
				IP-1	IP-2	IP-3	IP-4	IP-5	IP-6	IP-7	P-8	IP-9		
	純正製剤	VIAGRA	102.6	◎										
1	001-VIA-20-1	VIAGRA	50.4							○				偽造
2	002-VIA-20-1	VIAGRA	49.6		○									偽造
3	003-VIA-20-1	VIAGRA	45.8		○									偽造
4	005-VIA-20-1	VIAGRA	50.0		○									偽造
5	006-VIA-20-1	VIAGRA	55.3							○				偽造
6	007-VIA-4-5	VIAGRA	53.6		○									偽造
7	008-VIA-20-1	VIAGRA	48.8							○				偽造
8	009-VIA-20-1	VIAGRA	52.1							○				偽造
9	010-VIA-30-1	VIAGRA	114.6						○					偽造
10	012-VIA-AUS-4-5	VIAGRA	107.1	○										真正
11	012-VIA-FRA-1-20	VIAGRA	109.1	○										真正
12	012-VIA-TUR-4-5	VIAGRA	106.1	○										真正
13	012-VIA-USA-20-1	VIAGRA	106.1	○										真正
14	013-VIA-30-1	VIAGRA	114.0						○					偽造
15	013-VIA-4-5	VIAGRA	56.1		○									偽造
16	014-VIA-30-1	VIAGRA	86.0				○							偽造
17	015-VIA-30-1	VIAGRA	86.5				○							偽造
18	015-VIA-4-5	VIAGRA	58.9			○								偽造
19	015-VIA-5-4	VIAGRA	89.1				○							偽造
20	016-VIA-20-1	VIAGRA	46.8		○									偽造

表2 個人輸入したシルденаフィルクエン酸塩含有製剤の不純物プロファイル

検体 No.	サンプルコード	製品名	含量 %	不純物プロファイル No.									
				IP-1	IP-2	IP-3	IP-4	IP-5	IP-6	IP-7	P-8	IP-9	
21	001-GEN-20-1	SILDENAFIL 100mg	103.9				○						
22	001-PRO-30-1	VIPROGRA PROFFESIONAL	103.9				○						
23	002-GEN-20-1	SILDENAFIL 100mg	102.7				○						
24	002-PRO-30-1	VIPROGRA PROFFESIONAL	108.3				○						
25	003-GEN-20-1	SILDENAFIL CITRATE TABLETS 100mg	102.9							○			
26	003-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS 100mg	108.0				○						
27	005-GEN-20-1	SILDENAFIL CITRATE TABLETS 100mg	104.7							○			
28	005-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS 100mg	103.1				○						
29	006-GEN-20-1	SILDENAFIL CITRATE TABLETS 100mg	108.3							○			
30	006-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS 100mg	106.3				○						
31	008-GEN-20-1	SILDENAFIL 100mg	106.2				○						
32	008-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS 100mg	102.2				○						
33	009-GEN-20-1	SILDENAFIL 100mg	104.2				○						
34	009-PRO-30-1	SILDENAFIL CITRATE SUBLINGUAL TABLETS 100mg	103.3				○						
35	010-CAV-10-2	Caverta	171.8										○
36	011-GLO-10-2	Vigour	60.4			○							
37	012-HAR-5-4	Hard On	104.6							○			
38	012-SOG-4-7	SOGRA	108.4				○						
39	012-SUH-4-5	Suhagra-100	101.5				○						
40	012-VEG-4-5	Vega TM 100	107.5							○			
41	012-ZEN-8-3	ZENEGRA-100	104.9				○						
42	017-GLO-10-2	Vigour	122.0								○		

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表